

**DELPHION****RESEARCH****PRODUCTS****INSIDE DELPHION**
[Log Out](#) [Work Files](#) [Saved Searches](#)
[My Account](#)Search: [Quick/Number](#) [Boolean](#) [Advanced](#) [Der](#)**Derwent Record**[En](#)View: [Expand Details](#) Go to: [Delphion Integrated View](#)Tools: [Add to Work File](#) [Create new Wor](#)

Derwent Title: **Composition for transdermal administration of steroid, comprising oil-in-water emulsion containing solution of drug in ether, causing no skin dryness**

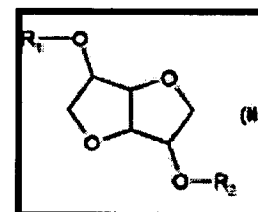
Original Title: ☒ **FR2774595A1: EMULSION POUR L'ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE DE STEROIDES**

Assignee: **CENT RECH INNOVATION & DEV** Non-standard company

Inventor: **CONDUZORGUES J; CONDUZORGUES J P; MUGUET V; SINCHOLLE D; SINCHOLLE D P;**

Accession/Update: **1999-481340 / 199941**

IPC Code: **A61K 9/107 ; A61K 31/56 ; A61K 31/57 ; A61K 31/59 ; A61K 47/08 ;**



Derwent Classes: **B01; B07;**

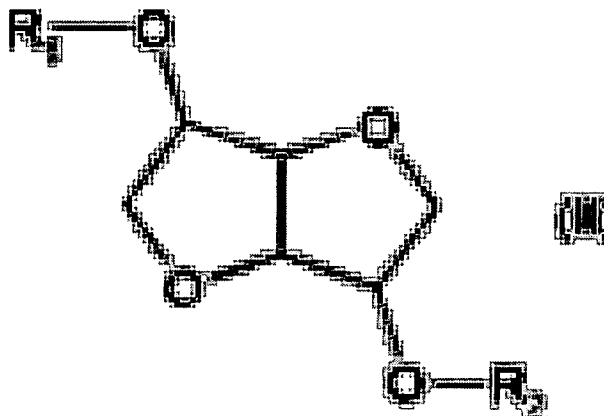
Manual Codes: **B01-A02(Estradiols (3,17-diol)) , B12-M02F(Transdermal)**

Derwent Abstract: (**FR2774595A**) **Novelty** - A novel composition for transdermal administration of a steroid drug (I) is obtained by mixing an oil-in-water emulsion (A) with 0.1-10 wt.% (based on (A)) of a solution of (I) in an ether solvent. (A) contains 10-45 wt.% oil phase, 10-45 wt.% gelled aqueous phase and 2-10 wt.% emulsifier.

**Use** - E.g. for the treatment of menopausal symptoms using 17 beta -estradiol. Other transdermally administered steroids include corticosteroids such as prednisone.

**Advantage** - Unlike conventional compositions containing ethanol as solvent, the present compositions do not cause drying of the skin.

Images:

[Dwg.0/0](#)

Family: **PDF Patent** **Pub. Date Derwent Update Pages Language IPC Code**

☒ **FR2774595A1** \* 1999-08-13 199941 10 French A61K 31/56

Local appls.: FR1998000001433 Filed:1998-02-06 (98FR-0001433)

 **WO9939695A1** = 1999-08-12    199941    17    French    A61K 9/107


Des. States: (N) CA JP MX US  
(R) AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE


Local appls.: **WO1999FR0000257** Filed:1999-02-05 (99WO-FR00257)  
.....

 **INPADOC**    None  
Legal Status:


 Priority Number:


Application Number	Filed	Original Title
<b>FR1998000001433</b>	1998-02-06	EMULSION POUR L'ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE DE STEROIDES

 Chemical Indexing Codes:    [Show chemical indexing codes](#)


 Markush    [Show Markush numbers](#)


Compound  
Numbers:

 Ring Index    [Show ring index numbers](#)  
Numbers:

 Specific    [Show specific compounds](#)

Compound  
Numbers:

 Registry    05[M1]:**1853U**  
Numbers:    06[M1]:**1858U**  
                 07[M1]:**1860U**  
                 08[M1]:**1871U**  
                 12[M2]:**0137U**  
                 13[M2]:**2069U**  
                 01[M5]:**0014U**

 Unlinked    0014U 0137U 1853U 1858U 1860U 1871U 2069U  
Registry Numbers:

 Related  
Accessions:

Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title
C1999-141773	C		
1 item found			

 Title Terms:    COMPOSITION TRANSDERMAL ADMINISTER STEROID COMPRISE OIL  
WATER EMULSION CONTAIN SOLUTION DRUG ETHER CAUSE NO SKIN DRY

[Pricing](#)    [Current charges](#)

**Derwent Searches:**    [Boolean](#) | [Accession/Number](#) | [Advanced](#)

Data copyright Thomson Derwent 2003

**THOMSON**  
★

Copyright © 1997-2007 The Tho

[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Contact U](#)

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 774 595**

②① N° d'enregistrement national : **98 01433**

⑤① Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 31/56, A 61 K 31/59, 9/107

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 06.02.98.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 13.08.99 Bulletin 99/32.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : CENTRE DE RECHERCHE D'INNO-  
VATION ET DE DEVELOPPEMENT — FR.

⑦② Inventeur(s) : CONDUZORGUES JEAN PASCAL,  
SINCHOLLÉ DANIEL PAUL et MUGUET VALERIE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑤④ EMULSION POUR L'ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE DE STEROIDES.

⑤⑦ La présente invention concerne une composition pour  
l'administration transdermique d'un principe actif choisi par-  
mi les stéroïdes, qui est obtenue par mélange,  
avec une émulsion de type huile dans l'eau formée:  
a) de 10 à 45% en poids d'une phase huileuse;  
b) de 10 à 45% en poids d'une phase aqueuse gélifiée;  
c) de 2 à 10% en poids d'un agent émulsionnant,  
de 0, 1 à 10 % en poids par rapport au poids de l'émul-  
sion d'une solution du stéroïde dans un solvant choisi parmi  
les éthers.

FR 2 774 595 - A1



La présente invention concerne des compositions pour l'administration transdermique de stéroïdes.

Pour différents traitement thérapeutiques on cherche à administrer par voie transdermique des stéroïdes. En particulier, pour le traitement substitutif de la ménopause, on administre par voie transdermique du  $17\beta$ -estradiol. Toutefois, les compositions qui sont proposées sont des compositions qui contiennent comme solvant de l'alcool éthylique, compte tenu de la très faible solubilité dans l'eau du  $17\beta$ -estradiol. Ces compositions, qui doivent être régulièrement appliquées sur la peau, présentent des propriétés desséchantes.

La présente invention vise à remédier à ces inconvénients en fournissant des compositions dépourvues d'alcool éthylique.

La présente invention a ainsi pour objet une composition pour l'administration transdermique d'un principe actif choisi parmi les stéroïdes, qui est obtenue par mélange,

avec une émulsion de type huile dans l'eau formée :

a) de 10 à 45% en poids d'une phase huileuse;

b) de 10 à 45% en poids d'une phase aqueuse gélifiée;

c) de 2 à 10% en poids d'un agent émulsionnant,

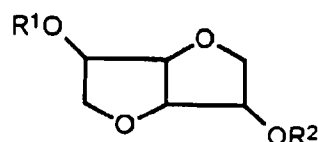
de 0,1 à 10 % en poids par rapport au poids de l'émulsion d'une solution

du stéroïde dans un solvant choisi parmi les éthers.

Le stéroïde peut être notamment le  $17\beta$ -estradiol mais également d'autres stéroïdes administrés par voie transdermique et notamment des corticostéroïdes tels que la prednisone.

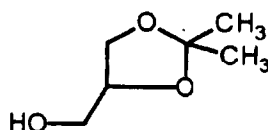
Par solvant choisi parmi les éthers, on désigne à la fois des éthers linéaires et des éthers cycliques. Comme exemple d'éther linéaire, on peut citer l'éther monoéthylique du diéthylène glycol. Comme types d'éthers cycliques, on peut citer :

- des isosorbides, c'est-à-dire des composés de formule :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont choisis parmi H et un groupe alkyle en  $C_1-C_5$ , l'un au moins étant un groupe alkyle. Comme exemple on peut citer le diméthylisosorbide ;

- des cétales cycliques tels que l'isopropylidène glycérol ou solketal, de  
5 formule :



et les autres dérivés de dioxolanne décrits dans GB-B-802 022.

La composition contient avantageusement un promoteur d'absorption transcutanée, représentant jusqu'à 25% en poids par rapport au poids de la  
10 composition. La quantité de promoteur d'absorption transcutanée est - avantageusement de 0 à 15% en poids.

Ces promoteurs d'absorption peuvent être choisis notamment parmi des esters d'acides gras tels que le myristate d'isopropyle, le myristate de l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol, le palmitate d'isopropyle et des glycols tel  
15 que le propylèneglycol et l'hexylèneglycol.

On préfère tout particulièrement le myristate d'isopropyle, notamment en association avec le propylèneglycol.

La phase huileuse peut être constituée d'huiles minérales ou végétales.

Cette phase huileuse peut contenir des agents cosmétiques habituels tels  
20 que des silicones volatiles (polydiméthylsiloxanes ou cyclométhicone) et de l'alcool cétylique.

La phase aqueuse gélifiée contient comme gélifiants des gélifiants habituels et notamment des dérivés de la cellulose tels que méthylcellulose, éthylcellulose et des carbomères ou carbopols qui sont des polymères vinyliques  
25 qui possèdent des groupes carboxy et qui doivent être neutralisés par une base pour donner une viscosité élevée. Les gélifiants sont utilisés en une quantité permettant d'avoir une viscosité apparente de 1 à 1500 Pa.s (telle que mesurée sur un rhéomètre à contrainte imposée CLS 100 (Rheo, Champlan) avec un cône/plan de 4 cm de diamètre, d'angle 3°58 et d'entrefer 110  $\mu$ m.

La phase aqueuse contient avantageusement des conservateurs tels du p-hydroxybenzoate de méthyle sodé et le p-hydroxybenzoate de propyle sodé.

Les agents émulsifiants peuvent être choisis parmi tous les émulsifiants utilisables pour réaliser des émulsions pharmaceutiques de type huile dans l'eau. Ces émulsifiants peuvent être de type anionique, cationique ou non ionique, mais on préfère en particulier des agents émulsionnants non ioniques tels que le Polysorbate 60 (mélange d'esters stéariques du sorbitol et de ses anhydrides copolymérisés avec environ 20 moles d'oxyde d'éthylène par mole de sorbitol et d'anhydride) et le monostéarate de sorbitanne (ester stéarique du sorbitol et de ses anhydrides).

Les compositions selon l'invention peuvent être préparées par :

- préparation de la phase huileuse ;
- préparation de la phase aqueuse contenant l'agent gélifiant ;
- addition progressive de la phase aqueuse gélifiée dans la phase huileuse pour former une émulsion ;
- introduction et mélange dans l'émulsion d'une solution du stéroïde jusqu'à obtenir une répartition régulière de la solution du stéroïde dans l'émulsion.

On donnera ci-après des exemples de composition selon l'invention et de son procédé de préparation.

### **EXEMPLE 1**

#### **Préparation d'une composition contenant 0,06 % en poids d'estradiol**

On prépare une émulsion ayant la composition suivante pour 100 g :

25	Estradiol 17 $\beta$	0,06 g
	Solketal	4 g
	Paraffine liquide légère	10 g
	Isohexadécane	10 g
30	Cyclométhicone	2 g
	Alcool cétylique	0,5 g
	Polysorbate 60	3,5 g

		4
	Monostéarate de sorbitanne	1,5 g
	Myristate d'isopropyle	13 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	
5	(méthyl-paraben)	0,10 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	
	(propyl-paraben)	0,05 g
	Carbopol 974-P	0,5 g
	Propylène glycol	2 g
10	Eau	q.s.p. 100 g
	Solution de soude à 10%	0,5 g.

La composition est préparée de la façon suivante :

Les conservateurs sont dissous à chaud (40° C) dans la phase aqueuse contenant 2% de propylène glycol.

15 Le Carbopol 974-P est introduit par saupoudrage sous agitation à la turbine pendant 15 minutes en chauffant légèrement (30-40° C).

Un gel homogène, transparent et incolore, de viscosité relativement importante, est alors obtenu ; le carbopol a en effet été en partie neutralisé par les parabens sodés qui jouent le rôle de bases.

20 Les phases aqueuse et huileuse contenant les deux tensioactifs et le myristate d'isopropyle sont chauffées au bain-marie à 70-75° C jusqu'à solubilisation totale des tensioactifs.

La phase aqueuse gélifiée est incorporée petit à petit dans la phase huileuse sous agitation à la turbine (500 tours/minute). La phase huileuse est  
25 maintenue à 70° C dans un bain-marie placé sous l'agitateur pendant toute la durée d'incorporation de la phase aqueuse gélifiée, soit pendant environ 15 minutes.

A l'aide d'une seringue, le volume de solution mère contenant les 60 mg d'estradiol est incorporé dans le mélange.

30 Le mélange est maintenu sous agitation pendant environ 20 minutes jusqu'à refroidissement complet de la préparation.

5

Après s'être assuré de la formation de l'émulsion, 0,5 g de solution de soude à 10 % est ajouté pour terminer la neutralisation du carbopol et obtenir un pH voisin de 6.

5

**EXEMPLE 2**

On opère comme à l'exemple 1 mais en utilisant 3 g de diméthylisosorbide au lieu de 4 g de solketal.

On donnera ci-après les caractéristiques des émulsions ainsi obtenues.

10



	Exemple 1	Exemple 2
<b><u>Aspect macroscopique</u></b>		
- couleur	blanche	blanche
- consistance	assez fluide	assez fluide
<b><u>Aspect microscopique</u></b>		
- taille des globules huileux ( $\mu\text{m}$ )	< 4,5	< 4,5
<b><u>pH</u></b>	5,3	5,3
<b><u>Stabilité</u></b>		
- au stockage à 25° C		
1 jour	+	+
10 jours	+	+
1 mois	+	+
3 mois	+	+
- à 40° C		
1 jour	+	+
10 jours	+	+
1 mois	+	+
3 mois	+	+
- à 4° C		
1 jour	+	+
10 jours	+	+
1 mois	+	+
3 mois	+	+
- centrifugation	+	+
<b><u>Odeur</u></b>	neutre	neutre

On donnera ci-après les paramètres déterminés lors d'une étude rhéologique effectuée sur un rhéomètre à contrainte imposée CLS 100 (Rheo, Champlan), avec un cône/plan de 4 cm de diamètre, d'angle 3°58 et d'entrefer 100  $\mu\text{m}$ , les essais étant effectués à  $20 \pm 0,1^\circ \text{C}$ .

- 5 Les mesures sont effectuées en régime d'écoulement permanent avec un cycle de contrainte croissante, constante et décroissante.

Echantillons	Gradient de cisaillement $\gamma \text{ (s}^{-1}\text{)}$	Viscosité apparente $\eta \text{ (Pa.s)}$
Exemple 1	0,01100	1318
	0,10700	267,200
	1,14700	41,695
	10,56500	7,695
	101,20000	1,789
Exemple 2	0,01270	1162
	0,10670	243,600
	1,01600	42,880
	10,49500	7,184
	101,85000	1,646

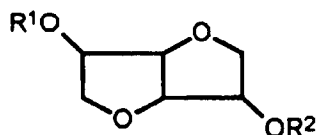
REVENDICATIONS

1. Composition pour l'administration transdermique d'un principe actif choisi parmi les stéroïdes, qui est obtenue par mélange,

avec une émulsion de type huile dans l'eau formée :

- 5 a) de 10 à 45% en poids d'une phase huileuse;  
 b) de 10 à 45% en poids d'une phase aqueuse gélifiée;  
 c) de 2 à 10% en poids d'un agent émulsionnant,  
 de 0,1 à 10 % en poids par rapport au poids de l'émulsion d'une solution du stéroïde dans un solvant choisi parmi les éthers.

10 2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle ledit solvant est un composé de formule :



dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont choisis parmi H et un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, l'un au moins étant un groupe alkyle.

15 3. Composition selon la revendication 2, dans laquelle le solvant est le diméthylisosorbide.

4. Composition selon la revendication 1, dans laquelle ledit solvant est un cétal cyclique.

20 5. Composition selon la revendication 4, dans laquelle ledit solvant est le solketal.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, qui contient en outre jusqu'à 25 % en poids d'un promoteur d'absorption transcutanée.

7. Composition selon la revendication 6, dans laquelle le promoteur d'absorption transcutanée est le myristate d'isopropyle.

25 8. Composition selon la revendication 7, dans laquelle le myristate d'isopropyle est en association avec du propylène glycol.

2774595

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 557165  
FR 9801433

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	<p>DATABASE WPI Week 9441 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-329953 XP002081246 &amp; JP 06 256218 A (LEDERLE JAPAN LTD.) , 13 septembre 1994 * abrégé *</p> <p>---</p>	1-3,6-8
Y	<p>WO 95 22322 A (SCHERING AG ET AL.) 24 août 1995 * page 2, ligne 10 - ligne 25 * * page 4, ligne 6 - ligne 11 * * page 7, ligne 11 - ligne 17 * * exemples 3,5; tableau 1 *</p> <p>---</p>	1-3,6-8
Y	<p>DATABASE WPI Week 9512 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-085338 XP002081247 &amp; JP 07 010759 A (SEKISUI CHEM. IND. CO. LTD.), 13 janvier 1995 * abrégé *</p> <p>-----</p>	7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
19 octobre 1998		Alvarez Alvarez, C
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>----- &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1  
EPO FORM 1503 03.92 (P04C13)